

研 究

出生年コホート別にみた川崎病心後遺症の 種類別の累積罹患率

河合 邦夫^{1,2)}, 屋代 真弓²⁾, 中村 好一²⁾, 柳川 洋²⁾

〔論文要旨〕

川崎病は幼児期急性熱性疾患で、全身の血管炎等により急性期を過ぎた後も少数例で冠動脈瘤等の後遺症を残す。全国調査では年間罹患率が報告されているが、学童期を診る学校医にとっては学年毎の累積の罹患率の方が資料としては有用である。そこでわれわれは患児を出生年コホート別に分類し、出生数10万対の心後遺症の種類別（冠動脈の巨大瘤、瘤、拡大、狭窄、や心筋梗塞、心臓弁膜病変等）の累積罹患率を求めた。第15回調査以降の心後遺症有所見者を3年間累積した。2004年コホートの川崎病累積罹患率は524.4で、毎年増加傾向にある。そのためか、2002年まで低下傾向にある心障害急性期と、後遺症期の累積罹患率と拡大病変累積罹患率が2003、2004年で上昇傾向を示した。

Key words : 川崎病, 出生年コホート, 心障害後遺症, 心障害急性期累積罹患率,
心障害後遺症期累積罹患率

I. はじめに

川崎病は乳幼児における急性熱性疾患で、全身の血管炎等により、急性期を過ぎた後も少数例で冠動脈瘤等の後遺症を残すとされている¹⁾。このような心後遺症を残した川崎病罹患率については、長期の経過観察が必要である。では一体どれぐらいの率で、川崎病による心後遺症残存患児が存在するのであろうか。2006年までに計19回実施された川崎病全国調査において、川崎病の年間罹患率は、年間の0~4歳までの小児人口あたり罹患率として報告されている^{2,3)}。また、心後遺症についても各調査毎に発生率が報告されてきた。この年間川崎病罹患率と心後遺症有所見者発生率から、急性期にお

ける年間の川崎病心後遺症残存者の、その調査時における乳幼児集団の中での率を予想することは可能であろう。

一方で、川崎病の心後遺症の残存者の割合が必要になる時とは、たとえば学校健診における心臓検診の時ではないかと思われる。しかし、川崎病の罹患し易い時期である1歳前後から学校入学までには数年の歳月があって、年長児の罹患者に心後遺症発生頻度が高いと報告されていることから、学年毎に川崎病による心後遺症残存者の率を求める際には、数年間の川崎病罹患者の累積で判断することが必要になってくる。また、これまでの川崎病全国調査において発表された年間罹患率は、0~4歳までの小児の小児人口を分母にしているため、5学年分の

The Cumulative Incidence of the Specific Types of Cardiac Sequelae Due to Kawasaki Disease According to Patients' Birth Year Cohort [2152]

受付 09. 7. 21

Kunio KAWAI, Mayumi YASHIRO, Yosikazu NAKAMURA, Hiroshi YANAGAWA

採用 10. 3. 17

1) 福井県南越前町河野診療所 (医師/地域医療)

2) 自治医科大学公衆衛生学 (医師/研究職)

別刷請求先: 河合邦夫 南越前町河野診療所 〒915-1113 福井県南条郡南越前町甲楽城7-31-1

Tel/Fax : 0778-48-2610

児童数の中の罹患率でしか発表されていないことになり、各学年毎に、すぐに罹患率を割り出すのは難しい。年間罹患率を使用して単純に加工していくだけでは正確な数値を推測することは困難なのである。そこで、あらかじめ出生年というコホートで分類し、川崎病心後遺症の残存者数を数年間累積することにより、出生年コホート別の出生数10万対の累積罹患率を求めることを提唱したい。出生年別にグループ化することにより、学童の一学年における心後遺症の累積罹患率とほぼ同じような率を求めることができるようになる。さらに、出生年毎の経年的な比較が可能となる。

II. 方 法

川崎病全国調査において、冠動脈の巨大瘤、瘤、拡大、狭窄、や心筋梗塞、心臓弁膜病変など6種類の、川崎病に代表的な心後遺症に関する質問項目は、第8回調査(1982年7月～1984年12月)から加わっている。その後いろいろと質問項目の内容が変更されて⁴⁾、第15回全国調査(1997年1月～1998年12月)以降では、川崎病の心臓の障害および心後遺症が、川崎病発症後1か月以内に出現した心障害(心障害急性期)と、1か月以降も何らかの異常が残存する例(心障害後遺症期)に分類されて登録されるようになった。また、心臓の障害および冠動脈病変の具体的な種類を問う質問が、心障害の急性期、後遺症期毎に加わっている(以後、種類別病変と表記する)。その種類別病変それぞれについて、出生年コホート別に累積罹患率を計算し、コホート毎の累積罹患率の数字と経年的な変化の傾向を分析した。

対象は第15～19回全国調査(1997年1月～2006年12月)において報告され、1997年以降に生まれた川崎病患者の中で、再発者(未記載は再発なしとした)を排除した川崎病初発患児65,838例である。

まず、心障害急性期の種類別病変のなかで、最も出現頻度の高い冠動脈の拡大病変をとりあげた。有所見者を出生年コホート別に分類し、それぞれのコホートの2006年までの累積患者数を、各コホートの出生数(外国人を含む)で割って、10万人あたりの累積罹患率を求めた。年齢

毎に累積していく様子を表した。

次に、唯一10年間の累積が得られた1997年コホートについて、急性期と後遺症期における、種類別病変個々の累積罹患率と、心障害後遺症累積罹患率(種類別の心臓障害および冠動脈病変等が一つでも発現した者の累積罹患率)の比をみた(種類別病変累積罹患率/心障害後遺症累積罹患率×100)。(以後、急性期を心障害急性期累積罹患率、後遺症期を心障害後遺症期累積罹患率と記載する。)

また、出生年コホート別の経年的変化をみるために、種類別病変の有所見者、川崎病全体の罹患患者、心障害急性期有所見者と、心障害後遺症期有所見者を、出生年コホート別に分類し、0, 1, 2歳の3年間(3歳時)の累積罹患率を出生数10万人単位で表した。

さらに、それぞれの種類別病変で、急性期から後遺症期への累積罹患率の変化を比較するため、種類別病変個々について、後遺症期の累積罹患率を急性期の種類別病変累積罹患率で除して百分率で表し、急性期から後遺症期への心後遺症の遺残率を観察した。

III. 結 果

図1は心障害急性期の冠動脈拡大病変の有所見者について、出生年コホート別に年齢毎に累積率が増加する様子を観察したものである。各コホートとも同じような上昇カーブを描いているようであった。累積する年数を決める場合に、何年間の累積にするかということが問題になるが、このグラフでは10年間程の累積でプラトーになっていて、10年間の累積が理想的では

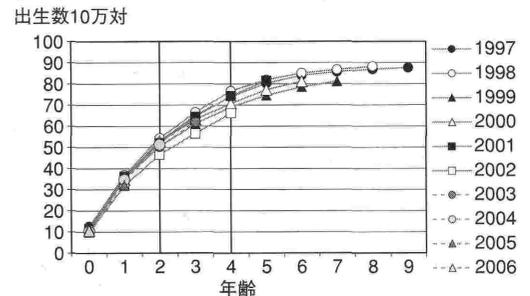


図1 拡大病変累積罹患率(急性期)3歳時 出生年コホート別の冠動脈拡大病変累積罹患率が年齢毎に上昇していく様子を表している。

ある。しかし、今回は0～9歳までの10年間の累積が得られたのは1997年生まれの1コホートのみであった。1997年コホートのグラフにおいて、10年間の累積を100%として、各年齢での累積の割合をみてみた。その結果、0～4歳までの5年間の累積で約8割、0～2歳までの3年間の累積で約5割であることが判明した。学校健診のデータとして使用するなら6年間の累積が良いのではあるが、6年間の累積が得られたコホートの数は5コホートと少なかった。経年的な比較をするためには、なるべくデータ個数を多くとった方が良いと思われるため、今回は3歳時の累積で累積罹患率を計算して、比較検討することにした。

図2は10歳時までの累積が得られた1997年コホートについて、各種別病変の急性期と後遺症

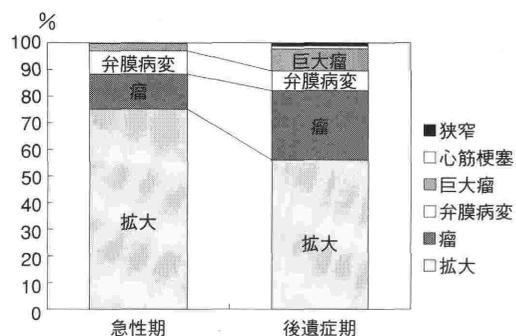


図2 冠動脈病変種類別割合(急性期, 後遺症期) 1997年コホート

1997年コホートにおいて、急性期および後遺症期の心後遺症累積罹患率を100%とした時の種類別の冠動脈病変の占める割合を表している。

期での出現割合の変化をみている。急性期と後遺症期における、種類別病変個々の累積罹患率と心後遺症累積罹患率との比を、心後遺症累積罹患率を100%として表している。病変各々の累積罹患率の出生数10万人あたりの実際値(急性期, 後遺症期)は、拡大(87.6, 22.6)瘤(15.3, 10.5)弁膜病変(10.2, 3.0)巨大瘤(3.2, 3.3)心筋梗塞(0.3, 0.4)狭窄(0, 0.5)であったが、各種別病変個々の急性期と後遺症期での比(急性期, 後遺症期)は、拡大(75.1%, 56.1%)瘤(13.1%, 26%)弁膜病変(8.8%, 7.4%)巨大瘤(2.7%, 8.2%)であった。冠動脈拡大病変が他者を引き離して最も出現割合が高く、1997年コホートでは心障害急性期累積罹患率の約75%を占めていた。しかし、心障害後遺症期累積罹患率に対する比では56%と低下し、代わりに瘤が13%から26%に増加していた。

図3は経年的変化を観測するため、3歳時の川崎病累積罹患率と、心障害急性期累積罹患率、および急性期の種類別病変の有所見者の累積罹患率を、出生年別に示したグラフである。

川崎病全体の累積罹患率は1997年より毎年徐々に上昇のカーブを描いているが、心障害急性期累積罹患率、急性期の拡大病変累積罹患率のグラフは1998～2002年まで徐々に下がる傾向であった。しかし、両者とも、2003、2004年と少し上昇してきている。

急性期の冠動脈拡大病変累積罹患率の変動は、心障害急性期累積罹患率の変動と同じ傾向で、心障害急性期累積罹患率に対する比は1997

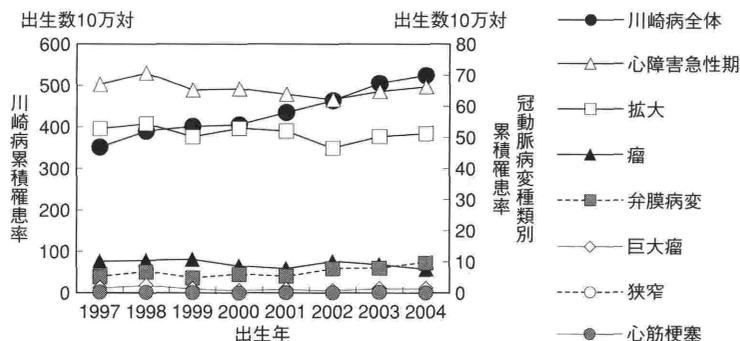


図3 急性期の冠動脈病変種類別累積罹患率(3歳時)

3歳時での急性期における、心障害後遺症と冠動脈病変種類別の累積罹患率の出生年別の推移を、川崎病全体の累積罹患率の変化と比較して表している。

～2004年の間で74.9%から81.5%と、経年的にはほぼ一定の比率であった。

図4は後遺症期における、心障害後遺症期累積罹患率、後遺症期の種類別病変有所見者の累積罹患率の変化のグラフである。心障害後遺症期累積罹患率は低下傾向であったが、2003、2004年コホートで若干上昇してきている。後遺症期の拡大病変累積罹患率のグラフは、全体的に低下傾向ではあるが、2001年と2004年コホートで急激に上昇しており、増減の変動があり、拡大病変累積罹患率が高いコホートでは瘤病変の累積罹患率が低かった。瘤病変と拡大病変のグラフは、互いに反する変動をするようであった。

図5は、冠動脈拡大病変の次に出現頻度の高い、冠動脈の瘤病変と弁膜病変の累積罹患率について、急性期、後遺症期、それぞれに出生年

ごとの変化を表したものである。瘤病変については拡大病変と同様に増減変動がみられるが、全体には低下傾向だった。しかし、弁膜病変は急性期、後遺症期の両者とも徐々に増加傾向であった。

図6では、冠動脈の巨大瘤と狭窄、心筋梗塞について累積罹患率を表している。巨大瘤に関しては、全体的には低下傾向であったが、拡大病変と同じように、2003、2004年コホートで上昇に転じた。また、急性期と後遺症期の率の差がないようであった。

冠動脈狭窄病変と心筋梗塞は率が低く、後遺症期の方が急性期より率が若干高い傾向にある。

冠動脈の拡大、瘤、巨大瘤、心臓弁膜病変の急性期から後遺症期への遺残率を求めると、図7のようになった。各コホートにおいて、心

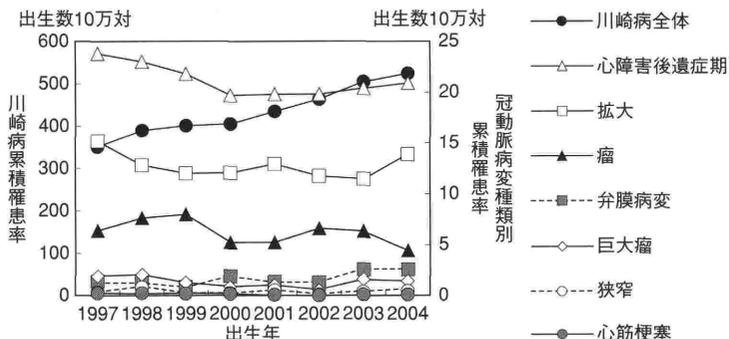


図4 後遺症期の冠動脈病変種類別累積罹患率（3歳時）

3歳時での後遺症期における、心障害後遺症と冠動脈病変種類別の累積罹患率の出生年別の推移を、川崎病全体の累積罹患率の変化と比較して表している。

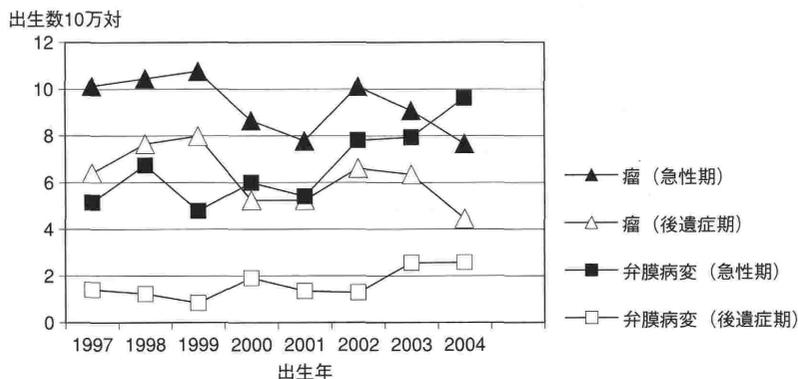


図5 急性期と後遺症期の瘤、弁膜病変、累積罹患率（3歳時）

3歳時での冠動脈瘤病変と弁膜病変の累積罹患率について、出生年別の推移を急性期と後遺症期を対比して表している。

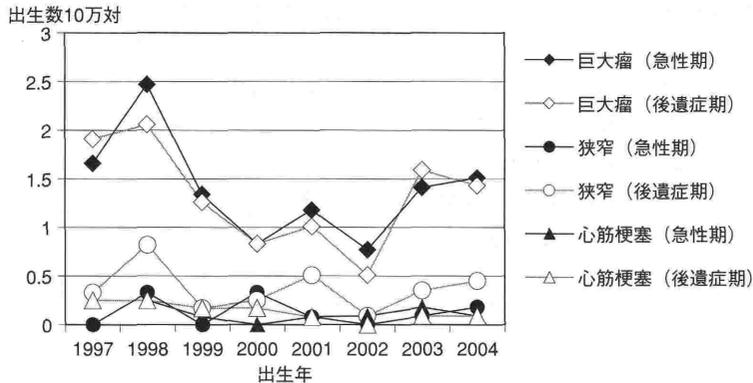


図6 急性期と後遺症期の巨大瘤, 狭窄, 心筋梗塞, 累積罹患率 (3歳時)

3歳時での冠動脈巨大瘤病変と狭窄病変, さらに心筋梗塞の累積罹患率について, 出生年別の推移を急性期と後遺症期を対比して表している。

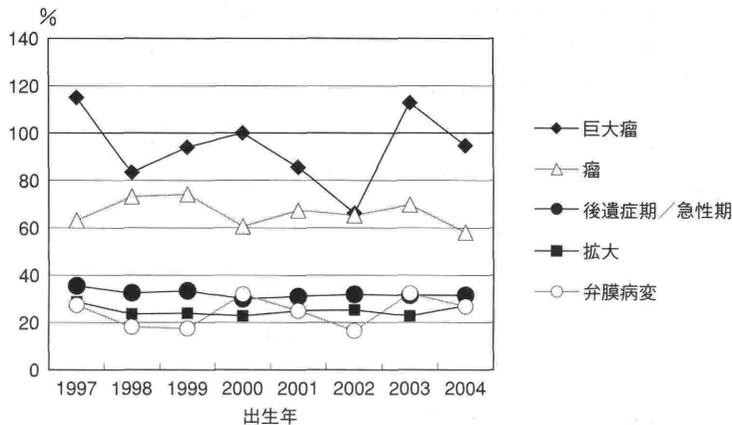


図7 急性期病変から後遺症期病変への遺残率 巨大瘤, 瘤, 拡大, 弁膜病変 (3歳時)

3歳時での冠動脈の巨大瘤, 瘤, 拡大病変および弁膜病変において, 後遺症期累積罹患率を急性期累積罹患率で除し, 100分率で表した遺残率についての出生年別推移をみている。

障害後遺症期累積罹患率を心障害急性期累積罹患率で除した値である約30%ぐらいを平均とすると, 巨大瘤, 瘤病変はそれに比べて高く, 瘤は60%以上残存するようであった。巨大瘤は100%を越すコホートがあった。

IV. 考 察

1970年に川崎病研究班が発足して以来, 多数の小児科医の協力を得て2006年までに19回の全国調査がなされている。そのデータについては, 種々の研究者からのデータ提供要請に対し, 目的を確認し, 必要な情報しか提供しないなどの個人情報の守秘管理に十分に配慮しつつ提供されている⁵⁾。それらのデータをもとに, 川崎病

の出生年コホート別川崎病累積罹患率について, われわれは過去に報告している⁶⁾。出生年コホート別川崎病累積罹患率は, 1977年1月から1995年12月までに生まれた患児を対象に, 10歳時の累積罹患率を分析したもので, 年間川崎病罹患率のグラフの変動を1年前にずらすと, 累積罹患率の変動の傾向は一致し, 1986~1995年コホートまで毎年上昇していると報告した。

また, 心後遺症についても, 1983年1月から2002年12月までに生まれた患児を対象に, 10歳時の出生年コホート別心後遺症累積罹患率を急性期と後遺症期に分けて報告している⁷⁾。免疫グロブリンが川崎病の治療薬として健康保険適用になったのが1990年であり, 出生年コホート

別にみると、1990年生まれ以降は80%以上の患児に使用されており、それを境に心障害後遺症期累積罹患率は徐々に低下していると報告した。

今回は、出生年コホート別の川崎病心後遺症と心後遺症の種類別病変について、累積罹患率を求め、経年的な変動の傾向を調査した。全国調査の質問事項がいろいろ変更になっているため、今回の調査では、第15回調査以降で3歳時の累積罹患率を求めた。

種類別病変の分析に関しては、急性期において、各コホートで心後遺症全体のほぼ8割を冠動脈の拡大病変が占めており、拡大病変と瘤病変を合計すると88.8~94%と約9割になっていた。後遺症期になると、心障害後遺症期累積罹患率に対する比は、拡大病変が6割で、瘤病変が約3割と、瘤の占める割合が増えていることがわかった。さらに経年的な傾向をみると、拡大と瘤病変は相反する増減の変動をしていた。しかし、拡大と瘤の合計をとり、比較してみると、各コホートとも、全体の心後遺症累積罹患率に対する比は、後遺症期は87.3~92.7%であり、急性期も後遺症期もほぼ同じような約9割の率であった。このことは、川崎病が全身の血管炎を惹起する疾患であり、血管の狭窄傾向より膨張傾向が強い病変が主として惹起されることを再認識させられる結果となった。

心後遺症全体の変動については、心障害急性期累積罹患率は1998~2002年コホートまで低下傾向であったが、2003, 2004年コホートで上昇し、心障害後遺症期累積罹患率も2000年まで低下傾向であったものが、2000~2002年と横ばいとなり、2003年から徐々に上昇傾向にあることに注目しなければならない。この全体の心後遺症罹患率の変動の主体を成すものは拡大病変と瘤病変であり、2003, 2004年コホートに関して、拡大病変の増加が心障害急性期累積罹患率を押し上げていた。

一方、急性期から後遺症期への遺残率の比較では、拡大病変が22.8~28.8%であるのに対して、瘤の遺残率は58.1~74.2%ぐらいと高く、差がみられた。また、それぞれの種類別病変の累積罹患率を川崎病全体の累積罹患率で除した発生率は、急性期の拡大病変が1997年コホート

の15%から2004年の9.8%に減少し、瘤病変は2.9%から1.5%へと、それぞれ低下していた。心障害後遺症の発生率に関しては、治療法のガイドライン作成など全国的に画一化され⁸⁾、2003年には免疫グロブリンの超大量静注療法(2 g/Kg)の健康保険適用があつて⁹⁾、下がってきているようであるが、川崎病自体の罹患者の増加が急であるためか¹⁰⁻¹²⁾、出生年別の累積罹患率としては、2003, 2004年と若干上昇してきているのではないかと考えられる。

巨大瘤の累積罹患率は急性期と後遺症期ではほぼ同じであった。急性期の巨大瘤を示したものはほぼ後遺症期にも残存する可能性が高いと思われる。また、経年的にみると、低下傾向であったものが、2003, 2004年コホートで上昇しており、冠動脈膨張傾向である急性期の拡大病変累積罹患率と同じ変動であった。

弁膜病変が近年、少しずつ累積罹患率が上昇してきているのには要注意である。特に、2003, 2004年コホートにおいて増加しているのは、拡大病変や、瘤、巨大瘤の増加の時期と一致していた。

狭窄病変と心筋梗塞は率が低くて、分析が困難であるが、後遺症期の方が急性期より率が高いのが特徴のようである。血管腔の縮小性的変化は急性期より時間が経った後に現れやすいのであろうか。

これらの心障害の具体的病変の記載は、択一選択ではなく、重複の報告もある。しかし、1997年コホートでみると、重複例の割合は急性期で4.5%、後遺症期では7.0%であり、少数であった。

今回は10歳までの累積の50%と考えられた3歳時までの累積の比較で分析するしかなかったが、2004年コホートで出生数10万人あたり川崎病罹患者が524.4(約190人に1人)で、心障害後遺症期の残存者が20.9(約4,800人に1人)、拡大病変残存者が13.9(約7,200人に1人)、瘤病変残存者が4.5(約22,200人に1人)と判明した。

経年的には、川崎病累積罹患率が毎年上昇しているが、心後遺症の発生率は低下している。しかし、川崎病累積罹患率の上昇に引きずられて、心後遺症の累積罹患率は2003年以降、再び

上昇傾向を示しているようであった。具体的病変では、拡大や瘤病変が主体であることに変化はなかった。

これからも全国調査を継続して、5歳時や10歳時までの累積ができたコホートを増やすと、より正確な川崎病による心後遺症残存者の割合というものが判明すると思われる。さらなる川崎病全国調査の継続が必要である。

この論文の要旨は平成21年10月17日に第28回全国川崎病研究会にて、5歳時の累積データをもとに発表した。

文 献

- 1) 鮎沢 衛. 診断の手引き: 改訂5版. 五十嵐隆, 石井正浩. 川崎病のすべて. 東京: 中山書店, 2009: 54-59.
- 2) 柳川 洋. 過去16回の川崎病全国調査の概要. 柳川 洋, 中村好一, 屋代真弓, 他編. 川崎病の疫学—30年間の総括—. 東京: 診断と治療社, 2002: 68-78.
- 3) 川崎病研究グループ. 第19回川崎病全国調査成績. 小児科診療 2008: 71: 165-176.
- 4) 屋代真弓. 患者ファイルの種類と内容. 柳川 洋, 中村好一, 他編. 川崎病の疫学—30年間の総括—. 東京: 診断と治療社, 2002: 22-28.
- 5) 中村好一. 川崎病疫学調査における個人情報保護に関する考察. 柳川 洋, 中村好一, 他編. 川崎病の疫学—30年間の総括—. 東京: 診断と治療社, 2002: 137-138.
- 6) 河合邦夫, 屋代真弓, 中村好一, 他. 出生年コホート別にみた川崎病累積罹患率, 小児科診療 2008: 71: 151-155.
- 7) 河合邦夫, 屋代真弓, 中村好一, 他. 川崎病の出生年コホート別心後遺症累積罹患率, 日本小児科学会雑誌 2009: 113: 1212-1218.
- 8) 2001~2002年度合同研究班. 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン. Circulation Journal 2003: 67: 1111-1173.
- 9) 牟田広実. 疫学調査からみた急性期免疫グロブリン治療. 五十嵐隆, 石井正浩, 他編. 川崎病のすべて. 東京: 中山書店, 2009: 88-89.
- 10) 屋代真弓, 中村好一, 柳川 洋. 川崎病疫学像の最近の推移1989~2004, 日本小児科学会雑誌 2007: 111: 740-745.
- 11) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006. Journal of Epidemiology 2008: 18 (4): 167-172.
- 12) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2007-2008. Journal of Epidemiology 2010: (in press).

[Summary]

Kawasaki disease (KD) is an acute type of systemic vasculitis associated with coronary artery involvement in infant.

The annual incidence of KD have been reported in KD nationwide surveys. However, for general physicians who are engaged in cardiac examinations at school, it is more important to know about the percentage of students and children who suffered from the cardiac sequelae of KD within a single school grade. Therefore, KD patients with cardiac sequelae (i.e. coronary giant aneurysm, aneurysmal changes, dilatation, stenosis, myocardial infarction, cardiac valvular lesion.) were classified by their birth years, and the cumulative number of patients (at the ages of 3 years) was expressed as the number per 100,000 individuals born each year.

In the 2004 cohort at 3 years of age, the number of the cumulative incidence rate of KD was 524 per 100,000 births, and it was on the increase year by year. Because of the rise in the cumulative incidence rate of KD, the cumulative incidence rate of acute stage cardiac sequelae, that of late stage cardiac sequelae, and that of coronary dilatative lesions in 2003, 2004 cohort turned to an upward trend from a tendency to decrease

[Key words]

kawasaki disease, birth-year cohort, cardiac sequelae, the cumulative incidence of acute stage cardiac sequelae, the cumulative incidence of late stage cardiac sequelae